Untersuchungen über die Folgen der experimentellen Hypercholesterinämie besonders auf das Auge bei unterschiedlichem Eiweißgehalt der Nahrung

Georg B. Koinis

1962.

Untersuchungen über die Folgen der experimentellen Hypercholesterinämie besonders auf das Auge bei unterschiedlichem Eiweißgehalt der Nahrung

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Georg B. Kolonis
aus Athen

München 1982

AUS DER AUGENKLINIK DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN
Direktor: Prof. Dr. W. Rohrschneider

Untersuchungen über die Folgen der experimentellen Hypercholesterinämie besonders auf das Auge bei unterschiedlichem Eiweißgehalt der Nahrung

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Georg B. Koinis
aus Athen

München 1962

A. Schubert, München 5, Corneliusstr. 21 · Telefon 221777

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter:	Priv. Doz. Dr. H. J. KÜCHLE
Mitberichterstatter:	Prof. Dr. W. ROHRSCHNEIDER
Dekan:	Prof. Dr. W. SEITZ

Tag der mündlichen Prüfung: 31. Juli 1962

MEINEN ELTERN

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

INHALTSÜBERSICHT

Seite

A. EINLEITUNG 7

B. ÜBERBLICK ÜBER DIE BIBLIOGRAPHIE 8

I. Geschichtliches 8

II. Nahrungseiweiss und Atherosklerose 9
a. Untersuchungen am Menschen 9
b. Berichte über Tierexperimente 10

C. METHODIK DER EIGENEN UNTERSUCHUNGEN 12

I. Versuchsanordnung 12

II. Versuchsdurchführung 13

III. Chemische Bestimmungen 14

D. ERGEBNISSE DER EIGENEN UNTERSUCHUNGEN 17

I. Serumcholesterinwerte 17

II. Serumglukosaminwerte 17

III. Gesamteiweiss im Serum 20

IV. Elektrophorese des Gesamteiweisses 20

V. Organanalysen 23

VI. Nebennierenbefunde 23

VII. Arcus lipoides corneae 23

E. BESPRECHUNG DER ERGEBNISSE 28

F. ZUSAMMENFASSUNG 31

BIBLIOGRAPHIE 33

A. EINLEITUNG 4

B. ÜBERBLICK ÜBER DIE BERECHNUNG 8

I. Geographisch 8

II. Unterschiedliche Berechnungsmethoden 9

1. Unterschiedliche Berechnungsarten 9

2. Berechnung der Tierbestände 10

C. BERECHNUNG DER HÖHEREN UNTERSUCHUNGEN 15

I. Arbeitsmethoden 15

II. Arbeitsmethoden 18

III. Grundlage der Berechnungen 14

D. BERECHNUNG DER HÖHEREN UNTERSUCHUNGEN 13

I. Berechnungsgrundlagen 14

II. Grundlagenberechnungen 17

III. Grundlagen der Berechnungen 20

IV. Berechnungen der Berechnungen 20

V. Grundlagen 23

VI. Berechnungen 23

VII. Alle übrigen Gründe 23

E. BERECHNUNG DER GRUNDLAGEN 28

F. ZUSAMMENFASSUNG 31

BIBLIOGRAPHIE 33

A. EINLEITUNG

Die Atherosklerose beschäftigt noch stets die medizinische Forschung und stellt ein wichtiges medizinisches und soziales Problem dar. Gehen doch, z.B. in Deutschland, 35 % aller Todesfälle zulasten der Atherosklerose in irgendeiner Form. Für die Vereinigten Staaten ist die entsprechende Ziffer 48 %, für Kanada 43 %, für Mexiko 2 %, für Paraguay 6 %, für Venezuela 7 %, für Kolumbien 4 %, für Australien 45 %, für Grossbritannien 45 %, für Finnland 39 %, für Schweden 42 %, für Dänemark 39 %, für die Schweiz 39 %, für Italien 34 %, für Frankreich 17 %, für Spanien 18 %, für Jugoslawien 22 %, für den Irak 1 %, für Japan 24 %. (Gemäss Statistik der Weltgesundheitsorganisation, Genf, 1958).

Ätiologie und Pathogenese der Atherosklerose sind noch nicht ganz geklärt. Klinische und experimentelle Untersuchungen weisen jedoch auf eine Störung des Stoffwechsels und der Gefässwandpermeabilität hin. Die eingangs erwähnten statistischen Zahlen legen den Gedanken nahe, auch der Nahrungsfaktor könne bei der Entstehung der Atherosklerose entscheidend mitwirken. Nämlich der Eiweissgehalt der Nahrung bei den laut Statistik viel öfter von Atherosklerose befallenen Nordeuropäern und Nordamerikanern ist prozentual und absolut viel grösser als bei den Lateinamerikanern, den Südeuropäern und den Japanern. Weiter ist die Atherosklerose bei unterernährten Völkern und in langdauernden Mangelzeiten selten. Unterkalorische und Mangelkostformen sind aber besonders arm an Eiweiss. Der Verdacht einer atherosklerosebegünstigenden Wirkung des Nahrungseiweisses ist nicht von der Hand zu weisen.

In der vorliegenden Arbeit haben wir an Kaninchen eine alimentäre Hypercholesterinämie erzeugt. Die verschiedenen Versuchsgruppen bekamen dazu Futter von quantitiv unterschiedlichem Eiweissgehalt. Wir untersuchten, ob Über- bzw. Unterangebot an Nahrungseiweiss bei der Entstehung einer forcierten Atherosklerose hemmend eingreift.

B. ÜBERBLICK ÜBER DIE BIBLIOGRAPHIE

I. GESCHICHTLICHES

IGNATOW (1908) und STAROKADOWSKY und SSOBOLEW (1909) bezogen die bei Kaninchen nach Verfütterung von Fleisch, Milch und Eiern erstmals erzeugten degenerativen Gefässveränderungen auf den hohen Eiweissgehalt der Kostformen.

Erst später erkannte man die Bedeutung des hohen Cholesterin- und Fettgehalts der Nahrung für die atherosklerotischen Veränderungen. ANITSCHKOW meinte in Cholesterin die materia peccans der Atheroskleroseentstehung gefunden zu haben. Tatsächlich ruft im Tierexperiment die Cholesterinfütterung ausgedehnte atherosklerotische Veränderungen hervor. Eine derartige alimentäre Cholesterinüberschwemmung des Organismus kommt allerdings beim Menschen nicht vor, und die ANITSCHKOW'schen Erkenntnisse gelten nur bedingt bei der menschlichen Atherosklerose.

VERSÉ verfütterte an Kaninchen Cholesterin zusammen mit Öl und konnte dadurch lipämische und Organverfettungszustände viel schneller erzielen als mit Cholesterin allein. Er bemerkte, dass nach kurzer Zeit, meist vor Auftreten der Lipämie, eine Cornealrandtrübung bei den Kaninchen entstand, die dem menschlichen Arcus senilis makroskopisch und histologisch ähnlich sah. VERSÉ nannte die Hornhauttrübung Arcus lipoides. Die histologische Untersuchung zeigte weiter, dass nicht allein die Cornea (und diese nicht einmal am stärksten) von der Fettinfiltration betroffen war. Auch in der Uvea und der Sklera waren grössere Fettmengen abgelagert.

ROHRSCHNEIDER hat eingehend die Augenveränderungen bei Hyperlipämie und Atherosklerose untersucht. Er fand, dass die Fettablagerungen am Hornhautrand keine fettige Degeneration des Gewebes, sondern eine Speicherung bei erhöhtem Lipoidangebot darstellen. Die Verfettung bleibt keineswegs auf die Cornea beschränkt, sondern befällt auch die Sklera und die Uvea. Bezüglich des Zusammentreffens von Arcus lipoides und Atherosklerose gilt der Satz, dass bei starker Atherosklerose fast immer ein Arcus vorhanden ist, während das Umgekehrte nicht zutrifft.

ROHRSCHNEIDER verdanken wir schliesslich die klinische Gradeinteilung des Arcus lipoides.

II. NAHRUNGSEIWEISS UND ATHEROSKLEROSE

a. Untersuchungen am Menschen

Ursprünglich wurde dem Eiweissgehalt der Nahrung eine grössere Bedeutung beigemessen als dem Fettgehalt. Als man die Atherosklerose als hauptsächlichste Folgekrankheit der chronischen arteriellen Hypertonie ansah und diese in enge Beziehung zu den Nierenkrankheiten brachte, wurde viel über die Wirkung übermässigen Eiweissverbrauchs auf die Atherosklerose diskutiert. Die Tierexperimente lenkten das Hauptaugenmerk in der Atheroskleroseforschung auf die Fette, wobei oft vergessen wurde, dass eine fettreiche Nahrung fast immer auch eine eiweissreiche ist.

RAAB (1932) kam nach einer umfassenden Studie zu dem Ergebnis, dass Völker, deren prozentualer Eiweissverbrauch sehr niedrig liegt, wie z. B. die ostasiatischen, im Gegensatz zu den eiweissreich lebenden Noreuropäern und Nordamerikanern sehr selten erhöhten Blutdruck, Atherosklerose und chronische Nierenerkrankungen aufweisen.

YERUSHALMY und HILLEBOE sowie YUDKIN fanden 1957 engere statistische Beziehungen zwischen Morbidität an Koronarerkrankungen und Eiweissverbrauch der Völker als zwischen Koronarmorbidität und Fettverbrauch. KEYS dagegen bestreitet, dass dem Eiweissgehalt der Nahrung eine wesentliche Bedeutung für die Entwicklung der ATHEROSKLEROSE zukomme.

JAHNKE und BREITENBACH verglichen Morbidität und Mortalität an Atherosklerose einerseits und Ernährung andererseits bei 40- bis 60-jährigen Menschen über eine Periode von 20 Jahren (1938-1958). Sie fanden nur eine geringe statistische Übereinstimmung der Verlaufkurven mit dem Eiweissgehalt der Nahrung.

Kranke, die an Kwashiorkor, einer Eiweissmangelkrankheit leiden, lassen eine Atherosklerose regelmässig vermissen. FRENK und Mitarbeiter normalisierten den extrem niedrigen Serumlipoidspiegel solcher Kranken, indem sie ihnen Eiweiss in Form von fettfreiem Trockenmilchpulver gaben.

OLSON und Mitarbeiter verabfolgten 9 Männern, von denen 5 eine Hypercholesterinämie hatten, zunächst eine Diät, welche 100 g tierisches Eiweiss und etwa 1 g Cholin enthielt. Anschliessend bekamen die 9 eine andere Kostform, welche nur 24 g pflanzliches Eiweiss und etwa 0,2 g Cholin enthielt; dabei wurde die Minimaldosis der einzelnen Aminosäuren nach ROSE ergänzt und das Kalorieng leichgewicht durch Kohlehydratzugabe erreicht. Eine sichere Senkung des Cholesterinspiegels innerhalb von 2 Wochen nach der Umstellung wurde beobachtet, die die Autoren aber eher

auf den Cholin- als auf den Eiweissmangel bezogen.

FURMANN und Mitarbeiter prfüten in einer Stoffwechselstudie eine Kost, die 40 % Maisöl, 10 % Magermilchproteine und 46 % Glukose enthielt. Nach Fortlassen des Milcheiweisses und isokalorischem Ersatz durch Glukose wurde ein rascher Abfall des Serumgesamtcholesterins erzielt. Wurde das Eiweiss wieder zugesetzt, so stiegen die Cholesterinwerte rasch wieder an.

b. Berichte über Tierexperimente

Es wird hauptsächlich über Versuche an Ratten und Hühnern, also Omnivoren, berichtet. In der uns zugänglichen Bibliographie finden sich keine Berichte über Experimente an Kaninchen.

VITALE und Mitarbeiter verfütterten an Ratten Cholesterin und eine Nahrung, deren Eiweissgehalt 10 % betrug. Es kam zu einer Erhöhung der Serumcholesterinwerte. Erhöhung des Proteingehalts von 10 auf 20 % verringerte die Cholesterinwerte bedeutend.

Demgegenüber behaupten OLSON und Mitarbeiter anhand von Rattenversuchen, dass hohe Zufuhr an biologisch hochwertigem, methioninreichem Eiweiss die Leber zu vermehrter Bildung von ß-Lipoproteiden drängt und somit das Auftreten einer Atherosklerose begünstigt. In einer weiteren Studie stellt OLSON fest, dass eine proteinarme Ernährung sowohl beim Menschen als auch bei Hunden und Affen zu einer Hypolipämie und Hypocholesterinämie führt.

N. NATH, HARPER und ELVEHJEM haben an Ratten eine alimentäre Hypercholesterinämie erzeugt. Den drei Versuchsgruppen gaben sie dazu eine Kost, welche 6 %, bzw. 40 %, bzw. 70 % Casein enthielt. Sie fanden bei der 6 %-Gruppe die höchsten, bei der 40 %-Gruppe die niedrigsten Serumcholesterinwerte. Dazwischen lagen, merkwürdigerweise, die Werte der 70 %-Gruppe. In einem ähnlichen, zweiten Experiment stellten die Autoren fest, dass der Serumcholesterinspiegel von 1194 mg% bei 10 % Eiweiss im Futter auf 633 mg% zurückging, nachdem der Eiweissgehalt des Futters auf 40 % erhöht wurde.

An Ratten hat auch DE GROOT eine alimentäre Hypercholesterinämie erzeugt. Als er dann den Caseingehalt der Nahrung von 15 % auf 30 % erhöhte, sah er eine deutliche Abnahme der Hypercholesterinämie. Bei einem anderen Versuch an Ratten bemerkte DE GROOT eine deutliche Senkung des Serumcholesterinspiegels, nachdem er zu einer hypercholesterinämie-erzeugenden Diät, welche 15 % Casein und 20 % Cocosöl enthielt,

verschiedene Proteine zusetzte.

M.C. NATH und SAIKIA fanden bei Ratten, deren Futter 40 % Protein als Eieralbumin, Casein, oder entfettetes Fleisch enthielt, einen deutlich erhöhten Gesamtcholesterinspiegel gegenüber Ratten, welche eine Kost mit 20 % Casein bekamen.

An ausgewachsenen Schweinen stellten BARNES und Mitarbeiter fest, dass Verminderung des Eiweissgehaltes der Nahrung keinen Einfluss auf das Serumcholesterin hatte. Vollkommener Entzug des Proteins bewirkte einen geringen Anstieg des Serumcholesterins.

STAMLER und Mitarbeiter fanden an Hühnern, dass Diäten, die protein- und vitaminreich sind, zu einer Senkung der Blutlipide und Hemmung der Atherosklerosebildung führen. Vitaminzulagen allein haben keine Wirkung, vergrössern aber den Proteineffekt. Sojaprotein soll einen geringeren Effekt als Casein haben. In einer weiteren Mitteilung stellen die Autoren fest, dass Senkung der Proteinzufuhr von 21 auf 10 % der Kalorien die durch Cholesterinfütterung an Hühnern erzeugte Hypercholesterinämie und Atherosklerose noch verstärkt.

Auch NISHIDA, TAKENAKA und KUMMEROW beobachteten bei einer Atherosklerose-erzeugenden Diät an Hühnern, dass die Erhöhung der Proteinzufuhr die Serumlipidwerte senkt und das Auftreten einer alimentären Atherosklerose verhindert.

In vier Mitteilungen vertritt auch der Kreis um LEVEILLE die Ansicht, dass an Hühnern der Blutcholesterinspiegel desto höher steigt, je keiner der Eiweissgehalt der Nahrung ist. Es findet sich aber in einem der vier Berichte die interessante Nachricht, dass übermässig steigender Eiweissgehalt der Nahrung atherosklerotische Organveränderungen auslöst oder begünstigt.

Endlich stellten KOKATNUR und Mitarbeiter fest, dass sich der Serumcholesterinspiegel bei Maisöl-gefütterten Hühnern umgekehrt proportional dem Eiweissgehalt der Nahrung verhielt. Bei cholesteringefütterten, hypercholesterinämischen Hühnern führte Erhöhung der Nahrungseiweissmengen zur Rückkehr auf normale Cholesterinwerte.

C. METHODIK DER EIGENEN UNTERSUCHUNGEN

I. VERSUCHSANORDNUNG

Aus 26 Kaninchen beiderlei Geschlechts, mit einem Durchschnittsalter von 9 Monaten und einem Durchschnittsgewicht von 2500 g, haben wir 4 Versuchsgruppen gebildet:

Gruppe I	Gruppe II	Gruppe III	Gruppe IV
Nr. 101	Nr. 3	Nr. 4	Nr. 5
105	8	9	10
106	13	14	15
109	18	19	20
112	23	24	
115	27	28	
118	31	32	
121			

Gruppe I erhielt neben der normalen Kost (Grün- und Körnerfutter, Rüben) täglich 1 Gramm Cholesterin in 2 ccm Olivenöl.

Gruppe II erhielt eine eiweissarme Kost, bestehend aus Tapiokamehl, Melasseschnitzel und Heu.

Gruppe III erhielt wie Gruppe II die eiweissarme Kost plus 1 Gramm Cholesterin in 2 ccm Olivenöl täglich.

Gruppe IV erhielt eine eiweissreiche Kost, bestehend aus Sojaschrot und Heu, plus 1 Gramm Cholesterin in 2 ccm Olivenöl täglich.

Das Gemisch aus Cholesterin und Olivenöl stellten wir alle 7 Tage in grösseren Mengen her. Wir gaben die Stoffe im Verhältnis Cholesterin : Olivenöl 1 : 2 zusammen, erhitzten das Gemisch auf etwa 70° und liessen den bei dieser Temperatur homogenen Brei unter ständigem Rühren im Wasserbad langsam abkühlen. Den Kaninchen wurde das Gemisch mit Hilfe eines Nélaton-Katheters Nr. 18 peroral verabreicht.

Zur Zusammensetzung der Kost wäre folgendes zu bemerken: Das verdauliche Rohprotein beträgt beim Heu ungefähr 7 % der Trockenmasse, beim Sojaschrot 40 %, beim Tapiokamehl 1 %, bei Melasse 5-6 %.

Die Kaninchen der Gruppe IV bekamen also ein etwa viermal grösseres Angebot an verwertbarem Protein als die der Gruppe II und III, ein zweimal grösseres als die Kaninchen der Gruppe I. Da aber die Fütterung

ad libitum erfolgte, gab es wohl individuelle Unterschiede bezüglich der tatsächlich eingenommenen Eiweissmenge. Diese Unterschiede sind minimal und dürfen ausser Acht gelassen werden.

II. VERSUCHSDURCHFÜHRUNG

Der Versuch dauerte 14 Wochen; mit der Cholesterinverabfolgung wurde nur an den Sonntagen ausgesetzt. Ausser der Kaninchenfütterung wurden während des Versuches folgende weitere Massnahmen getroffen:

1. Die Kaninchen wurden alle 2 Wochen gewogen.
2. Die Hornhaut wurde regelmässig untersucht, um die Entwicklung des Arcus lipoides corneae zu verfolgen.
3. Den Kaninchen wurde vor Versuchsbeginn zweimal, während des Versuches in regelmässigen Abständen Blut aus einer Ohrvene entnommen. Wir führten folgende quantitative Serumuntersuchungen durch:
   a) Bestimmung des Gesamtcholesterins.
   b) Bestimmung des Glukosamins.
   c) Bestimmung des Gesamteiweisses, und
   d) dessen elektrophoretische Aufschlüsselung.
4. Nach zwölf- bis vierzehnwöchiger Fütterung dekapitierten wir die Kaninchen Nr. 101, 106, 109, 112, 118, 121, 9, 19, 23, 27, 31 und 32, und fingen das aus den Karotiden strömende Blut zur letzten Bestimmung der Serumwerte auf. Anschliessend sezierten wir die Kaninchen und enukleierten ihre Augen.

Folgendes Sektionsmaterial haben wir weiter untersucht:

5. Es wurde der quantitative Gehalt der Leber an Cholesterin bestimmt.
6. Die Aorten wurden in ihrer ganzen Ausdehnung vom Herzen bis zur Teilung in die Arteriae ilicae herauspräpariert. Nach dem Befall mit atheromatösen Plaques wurde eine makroskopische Gradeinteilung getroffen. Anschliessend verarbeiteten wir die Aorten und stellten auch deren quantitativen Gehalt an Cholesterin fest.
7. Die Nebennieren wurden einzeln gewogen.
8. Die Augen wurden nach der Enukleation in ihre Bestandteile (Sklera, Uvea, Lens und Cornea) zerlegt. Es wurde dann die quantitative Cholesteringehaltsbestimmung der einzelnen Teile vorgenommen.

III. CHEMISCHE BESTIMMUNGEN

1. Bestimmung des Gesamtcholesterins im Serum.

Wir arbeiteten nach der Methode von SCHÖNHEIMER und SPERRY, die hier kurz geschildert werden soll.

Das aus einer Ohrvene gewonnene Kaninchenblut wurde zentrifugiert und das Serum abpipettiert. Anschliessend erfolgte die Extraktion mit Azeton-Alkohol im Verhältnis 1 : 1. Danach pipettierten wir 0,5 ccm Serum in ein 15 ccm-Messkölbchen, dessen Boden mit Azeton-Alkohol bedeckt war, und erhitzten es im Wasserbad bis zum Sieden. Das Kölbchen wurde dann bis zur Marke mit Azeton-Alkohol aufgefüllt und der Inhalt in Reagenzgläser filtriert. Zur Vornahme der Doppelbestimmung entnahmen wir vom Filtrat zweimal 3 ccm. Diese Menge verseiften wir mit 5 Tropfen 50 %iger KOH, mischten das Ganze mit einem Glasstab kräftig durch und gaben es dann unter weiterem Rühren 30 Minuten ins Wasserbad bei einer Temperatur von 37°.

Den verseiften Extrakt füllten wir mit Azeton-Alkohol im Verhältnis 1 : 1 auf 6 ccm auf, gaben als Indikator 2 Tropfen Phenolphthalein hinzu und titrierten mit 10 %iger Essigsäure bis zum Farbumschlag.

Frische Digitoninlösung (1 %ig in 50 %igem vergällten Alkohol) diente uns zur Fällung. Wir gaben zu 0,5 ccm Digitoninlösung 1 ccm verseiften Extrakt und liessen das Ganze zur vollständigen Ausfällung 18 Stunden stehen.

Nach dieser Zeit füllten wir die Gläser mit Azeton-Alkohol, zentrifugierten und saugten den Azeton-Alkohol, der überstand, vorsichtig vom Cholesterindigitonid ab. Dieses wurde sodann zweimal gewaschen, zum ersten Mal mit Azeton-Äther im Verhältnis 1 : 2. Nach erneutem Zentrifugieren und Absaugen des überstehenden Azeton-Äther-gemisches erfolgte die zweite Waschung mit reinem Äther, dessen Rest dann abgedampft wurde. Das Cholesterindigitonid brachten wir in den Trockenschrank. Wir lösten es in Eisessig und erhitzten das Ganze vorsichtig. Dann gaben wir zur Färbung 2 ccm Essigsäureanhydrid-Schwefelsäuregemisch im Verhältnis 20 : 1 hinzu.

Nach einer Stunde war die Farbe im Dunklen entwickelt. Wir bestimmten dann die Extinktion mit dem Spektralphotometer (BECKMAN, Modell DU) bei einer Wellenlänge von 630 mμ und einer Spaltbreite von 0,03.

Zur Ermittlung des methodischen Fehlers wurden Doppelbestimmun-

gen vorgenommen, da aus der Differenz der Einzelresultate gewisse Rückschlüsse auf die Fehlergrösse gezogen werden können.

2. Die Bestimmung des Glukosamins im Serum

geschah nach der Methode von ELSON und MORGAN. Hier wurden zu 0,1 ccm Serum im Zentrifugenglas 5 ccm 95 %igen Alkohols gegeben, das Ganze 15 Minuten zentrifugiert und abgegossen. Der Niederschlag wurde wieder mit 5 ccm 95 %igen Alkohols aufgerührt, erneut 15 Minuten zentrifugiert, und das Überstehende erneut abgegossen.

Zu dem gefällten Eiweiss gaben wir 2 ccm 3n-Salzsäure, erhitzten die verstöpselten Gläser 4 Stunden im Wasserbad und neutralisierten das Hydrolysat mit 3n-NaOH bis es gegen Lackmus alkalisch wurde. Anschliessend verdünnten wir mit Wasser auf 10 ccm und mischten das Ganze gut durch.

Wir entnahmen sodann 2 ccm, gaben 1 ccm des Azetyl-Azetonreagenz hinzu, das frisch bereitet wurde, und mischten gut durch. Die Röhrchen kamen anschliessend, mit Glaskugeln versehen, 15 Minuten ins kochende Wasserbad, und wurden dann unter fliessendem Wasser abgekühlt. Unter ständigem Mischen fügten wir 5 ccm 95 %igen Äthanols hinzu. Endlich gaben wir dazu 1 ccm EHLRICH's Reagenz, mischten gut durch, füllten auf 10 ccm mit 95 %igem Äthanol auf und massen die Extinktion im BECKMANschen Spektralphotometer nach 30 Minuten bei einer Wellenlänge von 530 mμ.

3. Zur Bestimmung des Gesamteiweisses im Serum

bedienten wir uns der Biuretreaktion, auf deren genaue Beschreibung an dieser Stelle wohl verzichtet werden kann. Schliesslich trennten wir das Gesamteiweiss in seine einzelnen Fraktionen mit Hilfe der

4. Papierelektrophorese.

5. Organanalysen.

Es wurde das Gesamtcholesterin von Sklera, Uvea, Lens, Cornea, Aorta und Leber quantitativ bestimmt.

Wir zerlegten die Augen in ihre verschiedenen Bestandteile. Die Cornea wurde am Limbus sorgfältig abgetragen. Die Linse sprang bei leichtem Druck auf den hinteren Bulbusabschnitt aus der eröffneten vorderen Augenkammer und konnte leicht vom Glaskörper getrennt werden. Schliesslich wurde die restliche Bulbuskapsel umgestülptund die Uvea in toto abgezogen.

so dass als letztes die gereinigte Sklera verblieb.

Der Leber entnahmen wir jeweils bei der Sektion ein etwa 3 Gramm schweres Stück.

Die Aorta wurde in ihrer gesamten Länge vom Beginn des Arcus bis zur Teilung in die Arteriae ilicae verwandt.

Die einzelnen Organe wurden auf Filterpapier sorgfültig getrocknet, mit Hilfe der analytischen Waage gewogen, und klein geschnitten.

Die Extraktion des Cholesterins erfolgte mit BLOOR's Reagenz (3 Teile 95 %iger Alkohol, 1 Teil Äther) in folgenden Mengenverhältnissen zum Organgewicht:

Uvea	1 : 30
Cornea	1 : 30
Sklera	1 : 30
Linse	1 : 25
Leber	1 : 12,5
Aorta	1 : 30

Wir verwandten bei jedem Arbeitsgang den dritten Teil des Gesamtvolumens.

Wir gaben BLOOR's Reagenz zu dem grob zerkleinerten Organ und homogenisierten anschliessend im Homogenisator (BÜHLER) zweimal 2 Minuten bei einer Umdrehungszahl von 50 000 pro Minute. Es wurde dann das Ganze zentrifugiert und das Überstehende in Erlenmeyerkölbchen abgegossen. Dieser Vorgang wurde dreimal wiederholt. Den Extrakt liessen wir dann über Nacht stehen.

Anderntags erfolgte die Ergänzung des Extraktes auf das Ausgangsvolumen, danach die Verseifung, Fällung, Isolierung und Bestimmung des Cholesterins, wie bereits beschrieben.

D. ERGEBNISSE DER EIGENEN UNTERSUCHUNGEN

I. SERUMCHOLESTERINWERTE

Tabelle 1 zeigt den Gehalt des Kaninchenserums an Gesamtcholesterin in mg%.

Aus der Tabelle geht hervor, dass die Cholesterinfütterung bei allen Kaninchen der Gruppen I, III und IV einen gewaltigen Anstieg des Serumcholesterinspiegels verursachte. Die Werte nach sechswöchiger Fütterung betrugen im Durchschnitt das zehn- bis fünfzehnfache der Ausgangswerte.

In der zweiten Hälfte des Versuches beobachten wir einen weiteren, kleineren Anstieg des Serumcholesterinspiegels bei den Kaninchen der Gruppe I, einen kleinen Rückgang der Cholesterinwerte bei den Gruppen III und IV.

Die Kaninchen der Gruppe II, denen kein Cholesterin verabreicht wurde, weisen keine Erhöhung des Serumcholesterinspiegels auf.

II. SERUMGLUKOSAMINWERTE

Tabelle 2 zeigt die Veränderungen des Glukosaminspiegels im Kaninchenserum in mg%.

Im Verlauf des Versuches war, wie aus der Tabelle hervorgeht, eine Zunahme des Serumglukosaminspiegels festzustellen, von unterschiedlichem Ausmass bei den verschiedenen Gruppen.

Bei den Kaninchen der Gruppe I ist der Anstieg des Serumglukosaminspiegels am deutlichsten festzustellen. Der Durchschnittswert sinkt jedoch in der zweiten Hälfte des Versuches etwas ab.

Bei der Gruppe II kann man nur bedingt von einem Anstieg sprechen, denn die einzelnen Serumglukosaminwerte verhalten sich unterschiedlich.

Bei den Kaninchen der Gruppe III und IV ist anfangs eine deutliche Zunahme des Serumglukosamins zu verzeichnen. Die Werte gehen jedoch in der zweiten Versuchshälfte etwas zurück.

TABELLE 1

Serum-Cholesterinwerte in mg%

Kaninchen Nr.	Vor Beginn	Nach 6 Wochen	Nach 12 Wochen
GRUPPE I			
101	49	1260	872
105	62	811	-
106	-	549	509
109	48	832	584
112	75	347	630
115	84	-	-
118	106	820	1091
121	77	788	1216
Mittelwert	78 ± 13	772 ± 288	819 ± 293
GRUPPE II			
3	35	27	43
8	37	43	85
13	35	27	-
18	29	34	-
23	45	21	40
27	35	51	39
31	44	24	35
Mittelwert	37 ± 4	32 ± 9	48 ± 20
GRUPPE III			
4	59	590	-
9	59	402	428
14	29	263	310
19	42	843	358
24	58	958	980
28	-	343	250
32	48	615	964
Mittelwert	49 ± 12	573 ± 258	548 ± 333
GRUPPE IV			
5	38	443	425
10	43	-	-
15	25	662	-
20	22	642	520
Mittelwert	32 ± 3	582 ± 120	472 ± 67

TABELLE 2

Serum-Glukosaminwerte in mg%

Kaninchen Nr.	Vor Beginn	Nach 6 Wochen	Nach 12 Wochen
GRUPPE I			
101	15,4	48,0	49,0
105	14,6	48,6	-
106	21,2	44,0	18,6
109	21,2	36,6	27,0
112	25,0	31,2	29,6
115	34,0	-	-
118	17,4	93,0	53,3
121	31,2	61,6	69,0
Mittelwert	22,5 ± 9,5	51,8 ± 20,5	41,1 ± 19,1
GRUPPE II			
3	24,2	27,0	25,6
8	25,6	24,8	38,6
13	24,2	25,8	-
18	28,4	33,0	-
23	29,6	27,4	34,5
27	26,4	29,0	31,2
31	26,8	25,8	26,8
Mittelwert	26,5 ± 1,9	27,5 ± 2,7	31,3 ± 5,2
GRUPPE III			
4	20,0	36,4	-
9	27,2	34,4	36,8
14	26,0	32,8	29,6
19	30,0	38,4	38,0
24	24,0	39,6	39,8
28	32,8	29,8	21,6
32	38,4	41,0	43,0
Mittelwert	28,3 ± 5,9	36,0 ± 3,9	34,8 ± 7,5
GRUPPE IV			
5	28,0	33,6	29,0
10	29,2	-	-
15	31,2	42,6	-
20	27,2	45,6	39,0
Mittelwert	28,9 ± 0,5	40,6 ± 6,2	34,0 ± 7,0

III. GESAMTEIWEISS IM SERUM

Tabelle 3 weist den Gehalt des Kaninchenserums an Gesamteiweiss in g% auf.

Bei den Kaninchen der Gruppe I ist eine deutliche Zunahme des Serumgesamteiweisses festzustellen, sowohl bei den einzelnen als auch im Durchschnitt.

Die Kaninchen der Gruppe II weisen keinen merklichen Ansteig des Serumgesamteiweisses auf.

Bei den Gruppen III und IV stellen wir dagegen fest, dass das Gesamteiweiss im Verlauf des Versuches deutlich zunahm, am auffälligsten bei den Kaninchen der Gruppe IV.

IV. ELEKTROPHORESE DES GESAMTEIWEISSES

Die Serumeiweissfraktionierung mit Hilfe der Papierelektrophorese ergab die Werte, die in Tabelle 4 dargestellt sind.

Bei den Kaninchen der Gruppe I sehen wir in der ersten Hälfte des Versuches einen deutlichen Anstieg der Albumine bei entsprechendem Rückgang der Globuline. Umgekehrt verhielten sich die Eiweissfraktionen in der zweiten Hälfte des Versuches: während die Albumine bedeutend unter den Ausgangswert fielen, stiegen alle Globulinfraktionen an, und zwar durchweg auf Werte, die über den Leerwerten liegen.

Die Kaninchen der Gruppe II zeigten keine auffälligen Veränderungen des Serumeiweissbildes.

Bei den Kaninchen der Gruppe III sinken nach sechswöchiger Fütterung die Albumine etwas ab, während die Globuline entsprechend zunehmen. Die auffälligste Zunahme geht dabei zugunsten der γ-Globulinfraktion. In der zweiten Hälfte des Versuches nehmen die Albumine etwas zu, ohne jedoch den Ausgangswert wieder zu erreichen.

Ähnliches sehen wir bei den Kaninchen der Gruppe IV. Nach anfänglicher Abnahme steigen die Albumine wieder an, während sich die Globuline umgekehrt verhalten. Der Endwert liefert indes nur ein inkomplettes Bild, da uns zu seiner Ermittlung nur ein Kaninchen zur Verfügung stand.

TABELLE 3

Serum-Gesamteiweiss in g%

Kaninchen Nr.	Vor Beginn	Nach 6 Wochen	Nach 12 Wochen
GRUPPE I			
101	5,34	6,06	6,18
105	5,24	6,21	-
106	5,30	6,64	6,06
109	5,22	5,44	6,46
112	5,72	6,01	6,71
115	6,05	-	-
118	5,90	6,69	6,91
121	5,15	5,94	6,92
Mittelwert	5,23 ± 1,61	5,91 ± 0,27	6,54 ± 0,61
GRUPPE II			
3	5,15	4,56	5,31
8	5,07	5,11	5,84
13	4,71	5,32	-
18	4,92	5,80	-
23	5,02	5,96	5,22
27	5,12	4,97	5,21
31	5,45	5,38	5,45
Mittelwert	5,06 ± 0,30	5,35 ± 0,38	5,40 ± 0,24
GRUPPE III			
4	4,75	5,05	-
9	5,35	5,33	6,54
14	5,13	5,36	5,79
19	4,93	5,68	5,91
24	5,38	5,61	6,22
28	5,32	5,48	5,88
32	5,29	5,27	5,90
Mittelwert	5,16 ± 0,37	5,40 ± 0,20	6,04 ± 0,26
GRUPPE IV			
5	4,95	5,41	6,02
10	5,39	-	-
15	4,98	6,57	-
20	6,10	6,70	7,32
Mittelwert	5,35 ± 0,43	6,23 ± 0,70	6,67 ± 0,92

TABELLE 4

Elektrophoretische Serumeiweissfraktionierung

	Albumine	α-Globuline in %	ß-Globuline in %	γ-Globuline in %
GRUPPE I				
Vor Beginn	60,4 ± 8,6	11,5 ± 3,9	15,3 ± 5,2	12,9 ± 5,6
Nach 6 Wochen	67,0 ± 2,6	8,9 ± 0,3	11,9 ± 2,4	8,9 ± 0,2
Nach 12 Wochen	53,8 ± 4,5	13,0 ± 3,0	18,6 ± 5,4	13,0 ± 3,1
GRUPPE II				
Vor Beginn	56,0 ± 3,2	13,3 ± 1,0	10,1 ± 2,1	17,9 ± 3,1
Nach 6 Wochen	57,6 ± 5,2	12,8 ± 1,4	9,3 ± 0,9	18,0 ± 5,0
Nach 12 Wochen	56,6 ± 4,2	13,6 ± 1,5	9,3 ± 0,2	16,8 ± 3,6
GRUPPE III				
Vor Beginn	56,5 ± 6,8	14,3 ± 1,5	12,7 ± 2,3	16,2 ± 3,0
Nach 6 Wochen	51,2 ± 6,2	13,6 ± 1,8	13,3 ± 3,8	21,0 ± 2,2
Nach 12 Wochen	53,4 ± 5,7	14,7 ± 0,7	13,6 ± 3,2	18,5 ± 2,4
GRUPPE IV				
Vor Beginn	58,8 ± 3,0	11,9 ± 1,2	10,5 ± 1,8	18,6 ± 5,2
Nach 6 Wochen	52,6 ± 2,8	12,7 ± 0,8	11,8 ± 1,1	22,6 ± 3,6
Nach 12 Wochen	56,5 ± -	12,5 ± -	8,0 ± -	23,0 ± -

V. ORGANANALYSEN

Tabelle 5 zeigt den Gehalt verschiedener Organe an Cholesterin in mg%.

Obwohl die Streuungsbreite und die individuellen Schwankungen gross sind, wird es deutlich, dass Aorta, Leber und Uvea bei den Kaninchen der Gruppen I und III am stärksten von Cholesterinspeicherung betroffen waren; mit Abstand folgte dann die Sklera. Die Linse wies die niedrigsten Cholesterinwerte auf.

Die Organe der cholesterinfrei gefütterten Kaninchen der Gruppe II speicherten kein Cholesterin.

Ihrer Ausdehnung nach teilten wir makroskopisch die atheromatösen Beete der Aortenwand in Grade ein (S. die römischen Zahlen in Tabelle 5). Bei den Kaninchen der Gruppe II war die Aortenwand vollkommen frei. Der atheromatöse Befall der Aorten bei den Gruppen I und III war unterschiedlich und reichte von leichten Einlagerungen beim Kaninchen Nr. 112 bis zu vollkommener Durchsetzung der Aortenwand bei den Kaninchen Nr. 101 und 9.

VI. NEBENNIERENBEFUNDE

Die Nebennieren sind bevorzugte Cholesterinspeicherungsorgane. Aus der Tabelle 6 geht hervor, dass zu Versuchsende das Nebennierengewicht sämtlicher cholesteringefütterter Kaninchen (Gruppen I und III) fast das doppelte dessen der Kaninchen der Gruppe II betrug. Interessant ist die Tatsache, dass bei sämtlichen Kaninchen die rechte Nebenniere weniger wog als die linke.

VII. ARCUS LIPOIDES CORNEAE

In der vierten Fütterungswoche zeigte sich bei den Kaninchen Nr. 19 und 32 eine beginnende Arcusbildung. In der achten Fütterungswoche boten sämtliche Kaninchen der Gruppe I, III und IV (bis auf die Kaninchen Nr. 112 und 20) einen Arcusbefund dar. Bei den Kaninchen der Gruppe II blieb die Cornea bis zum Versuchsende frei.

Nach ROHRSCHNEIDER definieren wir die verschiedenen Arcusgrade folgendermassen:

Grad 0: kein Arcus
Grad I: schmaler Arcus an einzelnen Stellen der Hornhaut
Grad II: schmaler Arcus im ganzen Umfang der Hornhaut, oder breiterer Arcus stellenweise.

TABELLE 5

Cholesteringehalt der Organe in mg%

Kaninchen Nr.	Aorta	Leber	Uvea	Cornea	Sklera	Linse
GRUPPE I						
101	1275 (IV)	903	1760	106	329	137
106	- (III)	-	689	62	129	63
109	598 (III)	724	-	-	-	-
112	606 (I)	424	-	52	235	137
118	2045 (III)	1600	2070	195	559	103
121	1054 (III)	1775	2560	142	570	115
Mittelwert	1109 ± 588	1090 ± 586	1769 ± 812	111 ± 58	364 ± 195	111 ± 29
GRUPPE II						
23	82 (0)	215	125	18	50	65
27	105 (0)	111	150	68	232	64
31	154 (0)	190	90	38	57	37
Mittelwert	114 ± 36	172 ± 54	121 ± 30	41 ± 25	113 ± 25	55 ± 15
GRUPPE III						
9	710 (IV)	810	425	60	250	61
19	415 (III)	520	296	90	80	68
32	602 (III)	423	495	71	120	32
Mittelwert	575 ± 149	584 ± 201	405 ± 100	74 ± 15	150 ± 88	54 ± 19

TABELLE 6

Gewicht der Nebennieren in mg

Kaninchen Nr.	re	li
GRUPPE I		
101	426	500
106	495	592
109	310	356
112	411	509
118	480	518
121	439	565
Mittelwert	427	507
	467	
GRUPPE II		
23	255	305
27	-	-
31	226	296
Mittelwert	240	300
	270	
GRUPPE III		
9	380	415
19	622	656
32	382	416
Mittelwert	461	496
	478	

Grad III: breiter Arcus im ganzen Umfang der Cornea.
Grad IV: ausgedehnte, bis ins Parazentrum hineinreichende Cholesterinablagerungen an mehreren Stellen.

Tabelle 7 weist die Entwicklung des Arcus lipoides corneae auf. Wie bereits erwähnt, hat sich bei den Kaninchen der Gruppe II keine Arcusbildung gezeigt. Auch beim Kaninchen Nr. 20 aus der Gruppe IV blieb die Cornea bis zuletzt frei, trotz der Cholesterinfütterung.

TABELLE 7

Arcus lipoides corneae

Tier Nr.	5. Wo.		6. Wo.		7. Wo.		8. Wo.		9. Wo.		10. Wo.		11. Wo.	
	re	li.	re	li	re	li	re	li	re	li	re	li	re	li
GRUPPE I													-	
101	0	0	0	0	I	I	I	I	I	I	I	I	II	II
105	I	I	I	I	I	I	II	II	II	II	II	II	-	-
106	0	0	0	0	0	0	I	I	I	I	II	II	II	II
109	I	I	I	I	II	II	II	II	III	III	III	III	IV	IV
112	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	I	I	I	I
115	I	I	I	I	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
118	0	0	0	0	I	I	I	I	II	II	II	II	II	II
121	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	II	II	II	II
GRUPPE III														
4	I	I	I	I	II	II	-	-	-	-	-	-	-	-
9	0	I	I	I	II	II	II	II	II	II	II	II	II	II
14	I	I	I	I	I	I	I	I	II	II	II	II	II	II
19	II	I	II	I	II	II	II	II	II	II	III	III	III	III
24	I	I	II	II	III	III	III	III	III	III	-	-	-	-
28	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	II	II	II	II
32	II	II	II	II	II	II	III	III	III	III	III	III	III	III
GRUPPE IV														
5	0	0	0	I	I	II	I	II	II	III	II	III	III	III
15	I	I	I	I	II	II	II	II	-	-	-	-	-	-
20	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

(N.B. Die Kaninchen der Gruppe II zeigten keine Arcusbildung.)

E. BESPRECHUNG DER ERGEBNISSE

Will man unsere Versuchsergebnisse denen in Kapitel B erwähnten kritisch gegenüberstellen, so muss man bedenken, dass Kaninchen, wie alle Herbivoren, verfüttertes Cholesterin im Blut rasch und stark retinieren, während der Mensch und die omni- und karnivoren Tiere das angebotene Cholesterin rasch wieder ausscheiden (SCHETTLER; FRIEDMAN und BYERS).

In unserem Versuch bewirkte die Cholesterinfütterung eine gewaltige Zunahme des Serumcholesterins bei sämtlichen Kaninchen der Gruppen I, III und IV. Nach kritischer Betrachtung der Werte kann man nicht behaupten, dass entweder Eiweissreichtum (Gruppe IV) oder -armut (Gruppe III) des Kaninchenfutters die Cholesterinämie in hemmendem oder förderndem Sinne beeinflusst hätten. Auch bei den Kaninchen der Gruppe II, welche cholesterinfrei ernährt wurden, hatte die Eiweissarmut der Kost allein keinen Einfluss auf den Serumcholesterinspiegel.

Die Serumglukosaminwerte verhalten sich bei den Gruppen I, III und IV ähnlich, wobei die Gruppe I die grösseren Schwankungen aufweist. Bei der Gruppe II sehen wir im Durchschnitt eine zögernde Zunahme des Serumglukosamins. Einen eindeutigen Effekt des Nahrungseiweisses wird man auch hier vermissen.

Bei den eiweissreich gefütterten Kaninchen der Gruppe IV nimmt das Serum-gesamteiweiss deutlich zu. Auch bei der Gruppe I ist das der Fall. Bei den eiweissarm, aber cholesteringefütterten Kaninchen der Gruppe III ist die Gesamteiweisszunahme weniger ausgeprägt. Die Kaninchen der Gruppe II weisen keine Änderung der Serumwerte auf.

Die Elektrophorese des Serumeiweisses weist zwischen den Werten der einzelnen Gruppen keine deutlichen Unterschiede auf, welche auf eine Wirkung des Nahrungseiweisses zurückzuführen wären.

Der Cholesteringehalt der Aortenwand ist bei den Kaninchen der Gruppe I mit durchschnittlich 1109 mg% am höchsten. Der Mittelwert für die Gruppe III beträgt 575 mg%. Trotz der grossen Streuungsbreite wird man hier der eiweissarmen Kost eine gewisse atherose-hemmende Wirkung bestätigen können. Der Mittelwert der Gruppe II (114 mg) ist mit dem von LANG für unbehandelte Tiere angegebenen (112 mg%) fast identisch.

Auch die Leberbefunde bei den Gruppen I und III deuten auf eine Wirkung der eiweissarmen Kost hin. Der Cholesteringehalt der Leber beträgt bei den Kaninchen der Gruppe I durchschnittlich 1090 mg%,

bei denen der Gruppe III 584 mg%. Hier sieht man, dass die Leber der eiweissarm ernährten Kaninchen bedeutend weniger Cholesterin gespeichert hat. Der Mittelwert der Gruppe II (172 mg%) liegt wieder dem von LANG für unbehandelte Kaninchen ermittelten (201 mg%) nahe.

Der Cholesteringehalt der Uvea beträgt im Mittel für die Gruppe I 1769 mg% und für die Gruppe III 405 mg%. Vergleicht man nun die beiden Werte, so wird man feststellen können, dass bei derselben Cholesterinzufuhr die Uvea der eiweissarm ernährten Kaninchen der Gruppe III durchschnittlich viermal weniger Cholesterin speicherte als die Uvea der normalgefütterten Kaninchen der Gruppe I. Man kann hier behaupten, dass die eiweissarme Nahrung einer Cholesterinspeicherung entschieden entgegenwirkte. Der Mittelwert für Gruppe II (121 ± 30 mg%) liegt deutlich unter dem von HOLLENBACH für unbehandelte Kaninchen ermittelten (252 ± 90 mg%). Auch hier könnte man behaupten, dass das Eiweissdefizit der Kost im Sinne einer Senkung des Cholesteringehalts der Uvea wirkte.

Dem Eiweissmangel der Nahrung ist eine Wirkung auf den Cholesteringehalt der Sklera nicht ohne weiteres zu bestötigen. Der Mittelwert für Gruppe I liegt mit 364 ± 195 mg% deutlich höher als der für Gruppe III (150 ± 88 mg%). Die Breite der Streuung aber mahnt zur Vorsicht bei der Beurteilung der Werte. Der Mittelwert für Gruppe II (113 mg%) liegt etwas höher als der von HOLLENBACH für unbehandelte Kaninchen angegebene (79 mg%).

Die Linse speichert nach HOLLENBACH kein Cholesterin. Er gibt für cholesterinfrei gefütterte Kaninchen einen Cholesteringehalt-Mittelwert von 121 ± 50, für cholesteringefütterte einen von 145 ± 31 mg% an. Unsere Ergebnisse bestätigen die HOLLENBACHs. Bei den eiweissarm ernährten Kaninchen unseres Versuches (Gruppe II und III) lagen die Mittelwerte mit 55 bzw. 54 mg% sogar viel tiefer. Inwieweit die niedrigen Mittelwerte dem Eiweissdefizit der Nahrung oder einem Fehler der Methodik zuzuschreiben sind, bleibe dahingestellt.

Schwer zu beurteilen sind die Chorneabefunde. Der Cholesteringehalt der Hornhaut unbehandelter Kaninchen beträgt nach HOLLENBACH 63 ± 14 mg%; der von cholesteringefütterten nach HOLLENBACH 212 ± 99, nach unseren Ergebnissen (Gruppe I) 111 ± 58 mg%. Schon hier sieht man eine Diskrepanz. Der Mittelwert unserer Gruppe III beträgt 74 ± 15, der der Gruppe II 41 ± 25 mg%. Unseres Erachtens ist man kaum berechtigt, hier dem Eiweissmangel der Nahrung eine Wirkung auf die Lipoidspeicherung zu bestätigen, zumal die makroskopischen (Arcus lipoides)

Befund mit den histochemischen nicht in Einklang zu bringen sind.

Nach einem Vergleich der Nebennierengewichte der Tiere der Gruppe I und III kann von einem hemmenden Einfluss des Eiweissmangels auf die Cholesterinspeicherung in den Nebennieren keine Rede sein. Beide Gruppen retinierten Cholesterin gleich stark. Das Durchschnittsgewicht der Nebennieren der Gruppe II liegt mit 270 mg etwas höher als das von LANG für unbehandelte Kaninchen gleichen Alters ermittelte (222 mg).

Die cholesterinfrei ernährten Kaninchen der Gruppe II entwickelten keinen Arcus lipoides. Merkwürdigerweise findet man aber histochemisch in der arcusfreien Cornea des Kaninchens Nr. 27 einen grösseren Cholesteringehalt (68 mg%) als in der Cornea des Kaninchens Nr. 106 (nur 62 mg% trotz Arcus-Grad II) oder Nr. 9 (nur 60 mg% trotz Arcus-Grad II). Die Gruppe I weist kurz vor Versuchsende (Ende der 11. Versuchswoche) einen Arcus-Graddurchschnitt von 2,17 (sechs Tiere), Gruppe III einen von 2,4 (fünf Tiere) und Gruppe IV einen von 1,5 (nur zwei Tiere) auf. Man kann in diesen Ergebnissen keinen Effekt des Nahrungseiweisses auf die Arcusbildung erblicken.

F. ZUSAMMENFASSUNG

In unserem Experiment untersuchten wir, ob Unter- bzw. Überangebot an Nahrungseiweiss in die Auswirkungen einer Hypercholesterinämie (z. B. Atherogenese, hemmend eingreifen kann.

Wir erzeugten an einem Teil unserer Versuchskaninchen eine alimentäre Hypercholesterinämie durch Cholesterin-in-Öl-Fütterung. Durch unterschiedliche Nahrungszusammensetzung erreichten wir, dass ein Teil unserer Kaninchen mit Eiweiss ausreichend, ein anderer Teil eiweissarm, noch ein anderer eiweissreich gefüttert wurde.

Die cholesteringefütterten Kaninchen wiesen bald eine deutliche Hypercholesterinämie auf, die weder durch die eiweissarme, noch durch die eiweissreiche Kost deutlich zu beeinflussen war.

Wir haben keine eindeutigen Wirkungen einer bestimmten Kostform auf Serumglukosamin, Serumgesamteiweiss oder seine Fraktionen, oder auf die Entwicklung eines Arcus lipoides corneae beobachten können.

Mangel an Nahrungseiweiss hatte keinen Einfluss auf die Cholesterinspeicherung in den Nebennieren, der Hornhaut oder der Linse.

Dagegen war vielleicht eine schwach hemmende Wirkung der eiweissarmen Kost auf die Cholesterindurchsetzung der Aortenwand, der Leber und der Sklera festzustellen.

Am auffälligsten beeinflusste der Mangel an Nahrungseiweiss die Cholesterinspeicherung in der Uvea. Die Uvea der eiweissarm ernährten Kaninchen der Gruppe III enthielt durchschnittlich viermal weniger Cholesterin als die der normalgefütterten Tiere der Gruppe I, obwohl beide Gruppen dieselbe Menge an Cholesterin verabreicht bekamen.

Abschliessend ist festzustellen, dass ein unterschiedlicher Eiweissgehalt der Nahrung allein keinen überzeugenden Einfluss auf die meisten Folgen einer experimentellen Hypercholesterinämie des Kaninchens hatte.

An dieser Stelle möchte ich Herrn Prof. Dr. W. ROHRSCHNEIDER für die Überlassung der Arbeit danken.

Herrn Priv. Doz. Dr. H. J. KÜCHLE bin ich zu besonderem Dank für die Anweisung des Themas und seine freundliche Unterstützung und Beratung während der ganzen Arbeit verpflichtet.

BIBLIOGRAPHIE

ANITSCHKOW, N.:Beitr.path.Anat. 56, 379 (1913)

ANITSCHKOW, N.:Beitr.anat.Anat. 59, 306 (1914)

ANITSCHKOW, N. und S.CHALATOW:
Zbl.allg.Path. 24, 1 (1913)

BARNES, R.H. et al.:
J.Nutrit. 69, 261 (1959)

DE GROOT, A.P.: Voeding 19, 715 (1958)

DE GROOT, A.P.: Nature (Lond.) Suppl. 12, 184, 903 (1959)

ELSON, L.A. und W.T.J.MORGAN:
Biochem.J. 27, 1824 (1933)

FRENK, S. et al.: Am.J.Clin.Nutr. 6, 298 (1958)

FRIEDMAN, M. und S.O.BYERS:
Proc.Soc.Exper.Biol.Med. 98, 281 (1958)

FURMANN, R.H. et al.:
Circul. 18, 492 (1958)

HOLLENBACH, B.: Dissertation München (1959)

IGNATOW, A.: Arch.med.exper. 20, 1 (1908)

JAHNKE, K. und A.BREITENBACH:
Arteriosklerose und Ernährung, Darmstadt, Steinkopff (1959)

KEYS, A.: zitiert nach SCHETTLER

KOKATNUR, M. et al.:
J.Nutrit. 64, 177 (1958)

LANG, E.: Dissertation München (1960)

LEVEILLE, G.A. et al.:
J.Nutrit. 66, 367 (1958)

LEVEILLE, G.A. et al.:
Proc.Soc.Exp.Biol. 98, 630 (1958)

LEVEILLE, G.A. et al.:
J.Nutrit. 69, 163 (1959)

LEVEILLE, G.A. et al.:
Arch.Biochem.Biophys. 86, 67 (1960)

NATH, M.C. und A.SAIKIA:
Indian J.Med.Res. 47, 73 (1959)

NATH, N. et al.: Arch.Biochem. 77, 234 (1958)

NATH, N. et al.: Canad.J.Biochem. 37, 1375 (1959)

NISHIDA, T. et al.:
Circul.Res. 6, 194 (1958)

OLSON, R.E.: Diabetes (N.Y.) 7, 202 (1958)

OLSON, R.E. et al.:
Am.J.Clin.Nutr. 6, 111 (1958)

OLSON, R.E. et al:
Circul. 22, 453 (1960)

RAAB, W.: Med.Klin. 28, 487 und 521 (1932)

ROHRSCHNEIDER, W.:
Graefes Arch. 115, 535 (1925)

ROHRSCHNEIDER, W.:
Klin.Mbl.Augenheilk. 74, 93 (1925)

SCHETTLER, G.: Arteriosklerose, Stuttgart, Thieme (1961)

SCHÖNHEIMER, R. und W.M.SPERRY:
J.Biol.Chem. 106, 745 (1934)

SPERRY, W.M. und M.WEBB:
J.Biol.Chem. 187, 97 (1950)

STAMLER,J. et al.:Circul.Res. 6, 442 (1958)

STAROKADOWSKY, I. und M.SSOBOLEW:
Frankf.Zschr.Path. 3, 912 (1909)

VERSÉ, M.: Virchows Arch. 250, 252 (1924)

VERSÉ, M.: Klin.Mbl.Augenheilk. 74, 110 (1925)

VITALE, J.J. et al.:
J.Exper.Med. 106, 757 (1957)

YERUSHALMY, J. und H. E. HILLEBOE:
N. Y. St. J. Med. 57, 2343 (1957)

YUDKIN, J.: Lancet 1957, II, 155.

LEBENSLAUF

Am 28.Februar 1935 wurde ich in Athen als erster Sohn des Arztes Basil Koinis und seiner Ehefrau Sophia, geb.Sbarouni, geboren. In Athen besuchte ich die Volksschule und das humanistische Gymnasium und legte im Sommer 1953 die Reifeprüfung ab.Anschliessend studierte ich vier Semester an der Universität Wisconsin in den Vereinigten Staaten. Im Wintersemester 1955/1956 begann ich in München mit meinem medizinischen Studium, dass ich mit der ärztlichen Prüfung im Frühjahr 1962 abschloss.